

全副武装，应对挑战——原料药 工艺研发的策略探讨

近期，合全药业副总裁、API业务工艺化学技术平台负责人朱景仰博士，以及副总裁、API业务后期项目部负责人陈珂博士，在欧洲生物医药评论（European Biopharmaceutical Review）上发表题为“Deploying the Full Drug Development Armory to Overwhelm Complex Chemistry”的评述性文章。文章阐述了高质量的一站式原料药工艺研发综合平台如何更好地满足合作伙伴从临床前到商业化各个阶段不同的工艺研发需求，尤其是生物酶催化、流体化学（连续化生产）这些技术的应用可以为原料药工艺优化提供更为优质高效、以目的为导向的解决方案。

随着全球新药研发管线中分子复杂性日益增加，业界开始认识到制药技术多样化的重要性。这种趋势也促使CDMO企业开始重新规划已有的技术平台，从而更快、更好地帮助客户选择最合适的技术来应对复杂的药物分子。更重要的是，独特的技术很多时候可以解决药物分子开发进程的关键问题，从而决定整个项目的成败。可以说，丰富且具特色的创新技术平台是药物开发环节中不可或缺的一部分。

原料药工艺技术平台

从实验室规模到商业化生产



磨粉和颗粒工程



酶生物催化



金属催化



连续化生产（流动化学）



制备级高效液相色谱和超临界流体色谱

合全药业原料药工艺技术平台（图片来源：合全药业）

“好马须得配好鞍”，当CDMO企业充分发挥原料药工艺研发技术平台优势、并将创新技术平台进行规划整合时，如何能更具策略性地将这些平台优势发挥出来，成为了问题的关键。

策略一

在合适的时间，进行合适的工艺优化

全球管线中约有20%的三期临床药物分子因为商业可行性问题而被淘汰，从而对制药企业造成巨大的损失。所以及早地预见潜在“破坏因素”并加以评估修正至关重要。比如，在原料药工艺研发阶段，剧烈放热反应、昂贵的纯化工艺、剧毒试剂的使用等，这些问题都很有可能影响后期商业化的开发。那么尽早进行工艺优化，并将全生命周期的质量管理部署至工艺开发的每一个阶段，对于药物上市来说至关重要。

世界上不存在两种完全相同的合成路线或者两个完全相同的化合物。应对一些全新的分子时，需要在不同阶段制定不同的药物开发策略，长远的眼光和全盘的思考尤显重要。

针对性的研发策略



图片来源：合全药业

比如，针对全新疗法的早期工艺项目中，以快速的工艺、适当的规模以及如何平行推进多个项目为核心。而随着原料药进入临床后期工艺阶段，便需要以可放大的工艺、明确的质量标准以及一站式的解决方案为核心。在商业化工艺阶段，则需重视工艺绿色，即注重流体化学、生物酶催化技术的应用；同时，要将工艺安全考虑在内；此外工艺质量，如通过工艺设计和新技术，来减少CPP、增加工艺可控性，也需明确，当然还有工艺成本，如减少工艺步骤、提高效率、使用低成本原料、增加批量也要纳入整体考量中。

策略二 借力大数据和AI，发挥酶催化技术优势

规划后的综合性原料药工艺研发技术平台中，CDMO企业能策略性地发挥某一具体技术优势也十分重要。比如酶催化技术近年来在业界得到了越来越广泛的关注，不过酶的使用受时间的限制，目前全球范围内可供选择的酶种类非常有限，若要为合作伙伴提供高效的酶催化解决方案，就需要找到与底物和目标产物高度匹配的特异性酶。



图片来源：合全药业

随着高通量筛选和定向酶进化等技术的成熟，酶催化已经成为制药工艺设计的重要应用之一；利用前沿的大数据和人工智能技术，结合分子生物学、酶发酵工艺等，计算机模型可预测出少数对酶催化活性可能有显著影响的结构区域，大大地提高了效率。此外，丰富的酶库也为挑菌机器人将计算机推荐的潜在突变体进行快速筛选，提供了“舞台”，计算模型因此便可以快速据氨基酸序列预测酶的结构，并筛选出符合预期活性的酶分子。除时间、速度因素，诸如使用可再生资源的环境优势以及合适的反应温度等也很重要，因为它们可以使化合物保持稳定性，并提高原料药在大规模生产时的安全性。

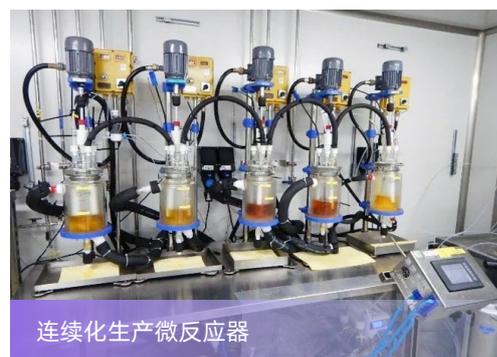
酶催化也可以对原料药工艺研发路线选择起到关键作用。例如，在工艺涉及不对称合成、手性拆分的情况下，酶催化技术的应用便可使合成路线缩短，其反应条件温和、环境友好、操作简便、立体选择性优良的优势也随即体现。不过在某些催化反应中，酶并非总是最佳选择，如，金属催化对于C-C成键反应更有效。但基于长远角度考虑，酶催化的成本效益却是相对更高的。

策略三 及早应用连续化生产，原料药工艺研发生产更具可持续性

再有就是连续化生产（流体化学）的广泛应用。过去十年，该技术在药物开发领域取得了长足发展。流体化学可以促进单一化合物在较宽泛的温度及压力范围内进行高效的批量生产，还可以解决一些无法用传统批次方式来完成的反应，放大工艺的同时还大大减少了工艺安全风险。更快、更安全、可持续化的工艺过程是化学家们所追求的，而更低的成本和高质量的产品则是CDMO企业需要为客户保障的。

通常，流体在反应器内滞留将会严重影响反应的最终结果，所以基于连续化生产，当流体质点通过装置时，其停留时间长短的分布会被更精确地控制。此外，该技术具备良好控制流体放热量的能力，可对不稳定性反应进行良好控制。更重要的是，采用流体化学还可以减少有机溶剂的使用量，避免了高成本、基因毒性杂质等情况的出现；并起到一举两得的作用，实现绿色化学的理念。

那么，何时将该技术应用至原料药工艺研发环节？原料药的初始合成路线设计和工艺流程开发通常在临床I期完成，并在注册批次开始前确认最终的路线和工艺。连续化生产技术的及早引入，用多步串联的化学反应来代替单元操作，能使得这些早期的原料药工艺研发生产更具可持续性，可以更好地应对后期项目中的种种由于放大生产带来的挑战。

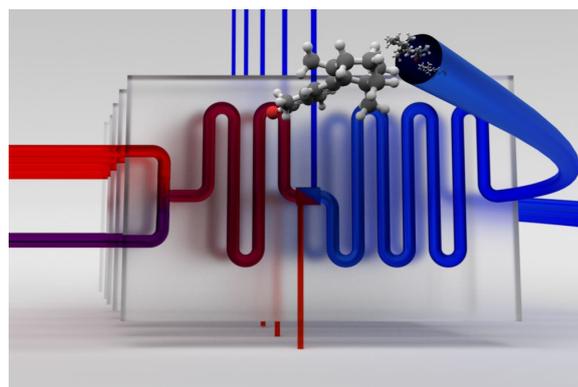


连续化生产微反应器

最后，便是API结晶的研究与应用。结晶几乎在所有的API的合成中都有所应用，API的物理化学性质，包括晶型、纯度和残留溶剂量等都需要满足严格的要求。例如固体API的晶型和晶粒大小对于过滤速度有很大的影响；而API受到高温、高压、光照等不同条件都会导致其转晶，直接影响最终的产品质量；晶型也会影响药物的溶解性及其生物利用度。这时就需要运用各种手段来调节结晶前的控制参数，甚至加入额外的结晶步骤。那么，具备优质能力的CDMO企业，在原料药工艺研发阶段同样也需具备晶型探索和开发的能力。

结 语

无疑，越来越多CDMO企业正在建立和完善工艺研发能力。总的来说，当广而全的技术平台、精而深的解决方案，与策略性的应用模式相结合时，才能真正加速推进合作伙伴的原料药及中间体的研发和生产。同时，能为合作伙伴提供从临床前到商业化，高效、灵活、高质量的一站式CMC（化学、生产和控制）解决方案也应该是成熟的CDMO企业所具备显著优势。



✉ STA_info@wuxiapptec.com

🏠 www.STApharma.com.cn

🌐 www.linkedin.com/company/sta-pharmaceutical